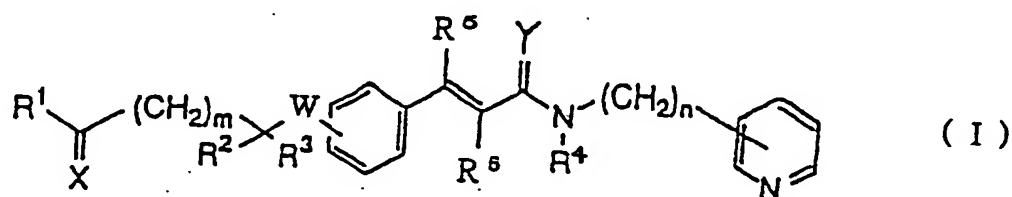




<p>(51) 国際特許分類7 C07D 213/40, A61K 31/4406, A61P 37/02, 13/12, 9/00, 11/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/42013</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月20日(20.07.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00082</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月11日(11.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/4384 1999年1月11日(11.01.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ツムラ(TSUMURA & CO.)(JP/JP) 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目4番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 長谷川賀洋(HASEGAWA, Yoshihiro)(JP/JP) 進藤省一郎(SHINDOU, Shouichirou)(JP/JP) 服部智久(HATTORI, Tomohisa)(JP/JP) 小幡竜弘(OBATA, Tatsuhiko)(JP/JP) 堀内美美子(HORIUCHI, Fumiko)(JP/JP) 早川弘之(HAYAKAWA, Hiroyuki)(JP/JP) 熊澤広明(KUMAZAWA, Hiroaki)(JP/JP) 〒300-1155 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: CINNAMAMIDE DERIVATIVES AND DRUG COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 ケイ皮酸アミド誘導体及び該化合物を含有する医薬組成物</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Cinnamamide derivatives represented by general formula (I); and immunomodulators and preventive and therapeutic agents for nephrotic syndrome, circulatory disturbance and respiratory diseases, containing the same, wherein R¹ is hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy, arylalkoxy or (substituted) amino; R² and R³ are each halogeno or C₁-C₄ alkyl; R⁴ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl; R⁵ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or aryl; R⁶ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, cyano or C₁-C₆ alkoxy-carbonyl; W is O, S, imino, methylene, hydroxymethylene or carbonyl; X and Y are each O or S; m is an integer of 0 to 2; and n is an integer of 1 to 3, or alternatively the -C(R²)(R³)-W- group may be vinylene when m is 0.</p>		



(式中、R1 は水酸基、C1-6-アルコキシ基、アリールアルコキシ基又は(置換)アミノ基；

R2及びR3はハロゲン又はC1-4-アルキル基；

R4 は水素原子又はC1-6-アルキル基；

R5 は水素原子、C1-6-アルキル基又はアリール基；

R6は水素原子、C1-6-アルキル基、シアノ基又はC1-6-アルコキシ-カルボニル基；

WはO、S、イミノ基、メチレン基、ヒドロキシメチレン基又はカルボニル基；

X及びYは、O、S；

mは0-2の整数；nは1-3の整数；

また、mが0の場合、基： $-C(R2)(R3)-W-$ はビニレン基を表してもよい。)で示されるケイ皮酸アミド誘導体、並びにこれを含有する免疫調節剤、ネフローゼ症候群、循環障害、呼吸器疾患の予防/治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

ケイ皮酸アミド誘導体及び該化合物を含有する医薬組成物

技術分野

本発明は、ケイ皮酸アミド誘導体及び該化合物を含有する医薬組成物、特に免疫調節剤、ネフローゼ症候群予防又は治療剤、循環障害予防又は治療剤、呼吸器疾患予防又は治療剤に関する。

背景技術

現在インターロイキン12（以下「IL-12」という。）はCD4陽性Tリンパ球のTh1細胞への分化に重要な役割を果たしていることが知られており、細胞性免疫が関連する疾患との関連性が示唆されてきている。また、インターロイキン6（以下「IL-6」という。）はB細胞の増殖・分化をはじめ、様々な細胞種に対して細胞増殖作用を示すことが知られている。逆に、インターロイキン10（以下「IL-10」という。）は細胞性免疫を抑制する作用を有することが報告され、免疫能の低下によって生じる疾患に対してそのかわりが示唆されている。従って、IL-6、IL-10及びIL-12の産生を制御する化合物は免疫が過剰になった自己免疫疾患（ネフローゼ症候群、移植時の拒絶反応、リュウマチ、アレルギー）をはじめ、糖尿病、肝障害、腫瘍などの疾患の治療に効果が期待される画期的な新薬となりうると考えられる。

また、トロンボキサンA₂は、血小板や肺等で産生され、強力な血小板凝集能と平滑筋収縮作用を持つことから、この産生の調節は血圧や気管支喘息や血液凝固に影響する。従って、トロンボキサンA₂合成酵素を阻害する化合物は循環障害（虚血性心疾患、血栓塞栓性障害、脳循環障害）、呼吸器疾患（喘息）に効果が期待される画期的な新薬になり得ると考えられる。

ネフローゼ症候群は小児に多く、第一選択薬としてステロイドが用いられるが、ステロイドの成長障害が問題となっている。また、難治性ネフローゼにはサイク

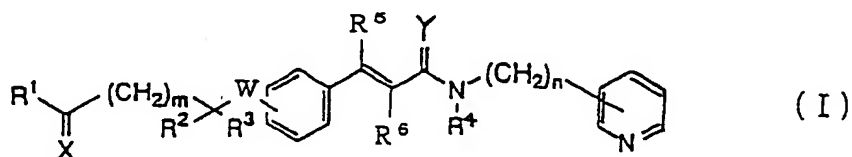
ロスポリンが用いられるが、腎機能低下や高血圧などの腎障害を引き起こすため、血中濃度をモニタリングしながら投与する必要がある。このような状況の中、医療の立場からも優れた、副作用の少ないネフローゼ症候群治療剤の開発が望まれている。

発明の開示

本発明は、新規なケイ皮酸アミド誘導体及び該化合物を含有する医薬組成物、特に免疫調節剤、ネフローゼ症候群予防又は治療剤、循環障害予防又は治療剤、呼吸器疾患予防又は治療剤を提供することを目的とする。

本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 次式 (I) :



(式中、 R^1 は水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基、アリールアルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なり、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-4} -アルキル基を表し、 R^4 は水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 W は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、メチレン基、ヒドロキシメチレン基 ($-\text{CH}(\text{OH})-$) 又はカルボニル基 ($-\text{CO}-$) を表し、 X 及び Y は、同一又は異なり、酸素原子又は硫黄原子を表し、 m は0~2の整数を表し、 n は1~3の整数を表し、また、 m が0の場合、基： $-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{W}-$ はビニレン基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) を表してもよい。) で示されるケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(2) R^1 で表される置換されたアミノ基が、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキ

ル基、置換又は非置換の C_{3-6} -シクロアルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基及び水酸基から選ばれる1又は2個で置換されたアミノ基、又は環式アミノ基である前記(1)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(3) 前記(1)又は(2)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(4) 前記(1)又は(2)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

(5) 前記(1)又は(2)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するネフローゼ症候群予防又は治療剤。

(6) 前記(1)又は(2)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する循環障害予防又は治療剤。

(7) 前記(1)又は(2)に記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する呼吸器疾患予防又は治療剤。

前記式(I)において R^1 で表される C_{1-6} -アルコキシ基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシが挙げられ、アリールアルコキシ基としては、置換又は非置換のアリール基(例えば、フェニル、*p*-メトキシフェニル、トリル、ナフチル)で置換された炭素数1~3のアルコキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシが挙げられる。

R^1 で表されるアミノ基は、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{3-6} -シクロアルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基及び水酸基から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよく、また、環式アミノ基であってもよい。前記のアミノ基の置換基としての C_{1-6} -アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシルが挙げられ、更にこれらの C_{1-6} -アル

キル基は、例えば、 C_{1-6} -アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ）、複素環基（例えば、ピリジル、フリル）、アリール基（例えば、フェニル、*p*-メトキシフェニル、トリル、ナフチル）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、*p*-メトキシフェニルチオ、トリルチオ、ナフチルチオ）及び C_{1-6} -アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個で置換されていてもよい。

前記のアミノ基の置換基としての C_{3-6} -シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、更にこれらの C_{3-6} -シクロアルキル基は、例えば、 C_{1-6} -アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ）、複素環基（例えば、ピリジル、フリル）、アリール基（例えば、フェニル、*p*-メトキシフェニル、トリル、ナフチル）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、*p*-メトキシフェニルチオ、トリルチオ、ナフチルチオ）及び C_{1-6} -アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個で置換されていてもよい。

前記のアミノ基の置換基としての C_{1-6} -アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシが挙げられ、更にこれらの C_{1-6} -アルコキシ基は、例えば、 C_{1-6} -アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ）、複素環基（例えば、ピリジル、フリル）、アリール基（例えば、フェニル、*p*-メトキシフェニル、トリル、ナフチル）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、*p*-メトキシフェニルチオ、トリルチオ、ナフチルチオ）及び C_{1-6} -アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個で置換されていてもよい。

置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基で置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、ピコリル

アミノ、2-メトキシエチルアミノ、2-フェニルチオエチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノが挙げられる。置換又は非置換の C_{3-6} -シクロアルキル基で置換されたアミノ基としては、例えばシクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノが挙げられる。置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基で置換されたアミノ基としては、例えばメトキシアミノが挙げられる。水酸基で置換されたアミノ基としては、例えばヒドロキシアミノが挙げられる。複数種の置換基で置換されたアミノ基としては、例えばN-メトキシ-N-メチルアミノ、N-ヒドロキシ-N-メチルアミノが挙げられる。環式アミノ基としては、例えばモルホリン、ピペリジノが挙げられる。

前記式(I)において R^2 又は R^3 で表される C_{1-4} -アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルが挙げられる。 R^4 、 R^5 又は R^6 で表される C_{1-6} -アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシルが挙げられる。

R^2 又は R^3 で表されるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

R^5 で表されるアリール基としては、例えばフェニル、p-メトキシフェニル、トリル、ナフチルが挙げられる。

R^6 で表される C_{1-6} -アルコキシカルボニル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐状のアルコキシ基で置換されたカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

前記式(I)において、ピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基のいずれでもよい。

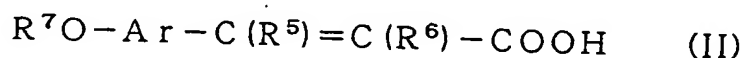
本発明において、薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらが本発明の範囲に属することはいうまでもない。

また、本発明化合物（I）は、その化学構造式から明らかなように、シス・トランスの立体異性体が存在する。これらの異性体が本発明の範囲に属することはいうまでもない。

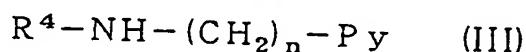
本発明化合物（I）は種々の方法により製造することができる。その代表的な方法としては、下記（1）～（4）に表す方法を例示できる。

（1）式（I）においてW及びYが酸素原子である場合

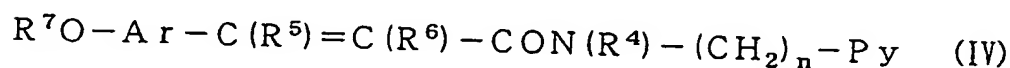
本発明化合物（I）は、次式（II）：



（式中、 R^7O-Ar は容易に除去できる保護基 R^7 で保護された水酸基で置換されたフェニル基を表し、 R^5 及び R^6 は前記と同義である。）で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、次式（III）：



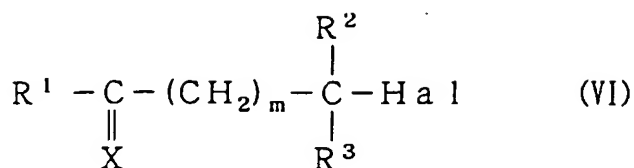
（式中、 Py は2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基を表し、 R^4 及び n は前記と同義である。）で示されるアミンとを反応させることによって、次式（IV）：



（式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7O-Ar 、 Py 及び n は前記と同義である。）で示されるアミド体を得、次いで水酸基の保護基である R^7 を除去し、次式（V）：



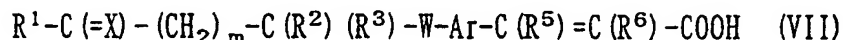
（式中、 $HO-Ar$ は水酸基で置換されたフェニル基を表し、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Py 及び n は前記と同義である。）で示される化合物を得、次に、この化合物（V）と次式（VI）：



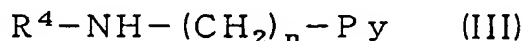
(式中、H a l はハロゲン原子、例えば塩素原子、臭素原子を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、X及びmは前記と同義である。)で示されるハロゲン化物を塩基の存在下に反応させることによって、アルキル化することにより製造することができる。

(2) 式(I)においてYが酸素原子である場合

当該化合物(I)は、次式(VII)：



(式中、A r はフェニル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、m及びWは前記と同義である。)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、次式(III)：



(式中、P y、 R^4 及びnは前記と同義である。)で示されるアミンとを反応させることによって製造することができる。

出発原料であるケイ皮酸誘導体(II)及び(VII)並びにアミン化合物(III)は、市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

また、前記化合物(I)においてWがカルボニル基である化合物は、前記方法(2)において製造されたWがヒドロキシメチレン基($-\text{CH}(\text{OH})-$)である化合物を二酸化マンガン酸化、ピリジニウムジクロメート酸化又はスワン(Swern)酸化することにより製造することもできる。

本反応、特に化合物(II)又は(VII)をカルボン酸の態様で反応に供する場合には、縮合剤(例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等)の存在下に行うことが好ましく、前記ジエチルリン酸シアニドをトリエチルアミンと共に用いるのが特に有利である。化合物(II)又は(VII)の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物等が例示される。

本反応は、反応に関与しない溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホル

ムアミド、ジクロロメタン等の有機溶媒中、特に無水条件下に行うのが好ましい。反応温度は特に限定されないが、通常氷冷下～室温付近の温度が採用される。反応時間は通常0.5～20時間であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

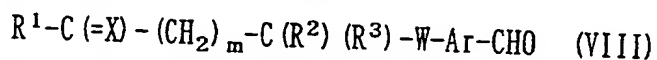
化合物(II)における水酸基の保護基 R^7 としては、例えばアセチル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、ベンジル基が用いられる。これらの保護基の除去は、保護基の種類によって異なるが、通常、酸加水分解が採用される。

次のアルキル化反応の際、溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル等から適宜選択された反応に関与しない溶媒を使用でき、塩基としては、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が使用できる。反応温度は、通常室温～約60℃であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

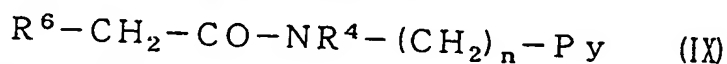
また、ここで得られた目的物質の中で、 R^1 が、置換されていてもよいアミノ基である化合物は、目的物質の中の R^1 が水酸基又は C_{1-6} -アルコキシ基である化合物をメチルアミン、ピコリルアミン、ヒドロキシルアミン、モルホリン等の R^1 に対応するアミン類を用いてアミド化することにより製造することもできる。

(3) 式(I)において R^6 がシアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基であって、Yが酸素原子、 R^5 が水素原子である場合

当該化合物(I)は、次式(VIII)：



(式中、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m及びWは前記と同義である。)で示されるベンズアルデヒド誘導体と、次式(IX)：



(式中、 R^6 はシアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基であり、Py、 R^4 及びnは前記と同義である。)で示される活性メチレン化合物とを塩基触媒存在下、クネベナーゲル(Knoevenagel)縮合反応に付すことにより製造することが

できる。

出発原料であるベンズアルデヒド誘導体 (VIII) 及び活性メチレン化合物 (IX) は、市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

本反応は、反応に関与しない適当な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、エタノール等の有機溶媒が使用でき、塩基触媒としてピリジン、ピペリジン等が使用できる。また、反応温度は80～140℃であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

(4) 式 (I) においてYが硫黄原子である場合

当該化合物は、前記方法 (1) ～ (3) で得られた化合物、即ち、前記式 (I) においてYが酸素原子であるアミド体をローソン (Lawesson) 試薬等の硫化剤と反応させることによって、チオン化することにより製造することができる。この際、溶媒としては、トルエン、キシレン等の反応に関与しない溶媒が用いられ、反応温度は通常110 ～140 ℃である。反応終了後は常法により目的物質を単離する。

生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーや酢酸エチル、アセトン、ヘキサン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、クロロホルム、メタノール、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

前記式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容される塩（以下「ケイ皮酸アミド誘導体 (I)」という。）は、IL-6、IL-10及びIL-12の産生を制御する作用又はトロンボキサンA₂ 合成酵素を阻害する作用を有し、自己免疫疾患（ネフローゼ症候群、移植時の拒絶反応、リュウマチ、アレルギー）をはじめ、循環障害（虚血性心疾患、血栓塞栓性障害、脳循環障害）、呼吸器疾患（喘息）、糖尿病、肝障害、腫瘍等の疾患の治療剤として有用であり、特にネフローゼ症候群予防又は治療剤として有用である。

以下、ケイ皮酸アミド誘導体 (I) の投与量及び製剤化について説明する。

ケイ皮酸アミド誘導体 (I) はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及び人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でケイ皮酸アミド誘導体 (I) の重量として 1 mg ~ 2 g を、1 日数回に分けての服用が適当である。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

[結合剤]

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

[崩壊剤]

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

[界面活性剤]

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

[滑沢剤]

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

[流動性促進剤]

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、ケイ皮酸アミド誘導体（I）は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でケイ皮酸アミド誘導体（I）の重量として1日0.01～600mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

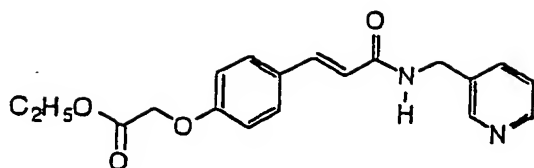
本明細書は本願の優先権の基礎である特願平11-4384号の明細書に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例1

[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチルの合成



4-[(2-メトキシエトキシ) メトキシ] ケイ皮酸3.74g 及び 3-(アミノメチル) ピリジン1.68g をジメチルホルムアミド30mLに溶解し、氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド2.7mL、トリエチルアミン2.5mL を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50:1) で精製し、(E)-3-[4-[(2-メトキシエトキシ) メトキシ] フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド 4.54g (89%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36 (3H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 3.79-3.83 (2H, m), 4.55 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21-7.28 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.65-7.70 (1H, m), 8.47-8.52 (2H, m)

(E)-3-[4-[(2-メトキシエトキシ) メトキシ] フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド4.06g を25% 塩化水素-メタノール100mL に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、無色固体の(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド・塩酸塩を得た。次にこのものをジメチルホルムアミド40mLに溶解し、炭酸カリウム10.2g、プロモ酢酸エチル2.5mL を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、ろ液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50:1) で精製後、再結晶し標題化合物 2.31g (58%) を得た。

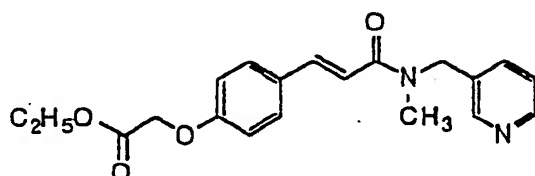
性状：mp 116-120°C (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.58 (2H,

d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.16 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.31 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.67-7.71 (1H, m), 8.52-8.56 (2H, m)

実施例 2

[4-[(E)-2-[N-メチル-N-(3-ピリジルメチル) カルバモイル] エテニル] フェノキシ] 酢酸エチルの合成



3-(アミノメチル) ピリジン22.87gをジクロロメタン100mL に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸エチル50.4mL及びトリエチルアミン29.5mLを加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残留物を酢酸エチルで再結晶しN-(3-ピリジルメチル) トリフルオロ酢酸アミド40.15g (93%) を得た。

性状: mp 102.0-103.5℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=7.3, 4.8\text{Hz}$), 7.64-7.70 (1H, m), 7.85-8.15 (1H, br), 8.42 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$)

N-(3-ピリジルメチル) トリフルオロ酢酸アミド4.08g をジメチルホルムアミド40mLに溶解し、氷冷攪拌下に60% 水素化ナトリウム880mg を加え、15分間攪拌した。次いで同温下にヨウ化メチル1.47mLを加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、N-メチル-N-(3-ピリジルメチル) トリフルオロ酢酸アミド3.71g (85%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95-3.13 (3H, m), 4.66-4.69 (2H, m), 7.29-7.40 (1H, m), 7.56-7.68 (1H, m), 8.53-8.64 (2H, m)

N-メチル-N-(3-ピリジルメチル) トリフルオロ酢酸アミド 3.71g をメタノール 20mL 及び水 20mL の混合液に溶解し、水酸化ナトリウム 1.36g を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物に氷冷下、濃塩酸を加え酸性 (pH2) とし、この酸性液を減圧下に濃縮した。残留物にエタノールを加え、析出した無機塩類をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮し、乾燥後、メタノール-エタノールで再結晶し 3-(メチルアミノメチル) ピリジン・二塩酸塩 3.16g (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.85 (3H, s), 4.55 (2H, s), 8.18-8.26 (1H, m), 8.86-8.93 (1H, m), 8.97-9.01 (1H, m), 9.17-9.19 (1H, m)

4-アセトキシケイ皮酸 1.03g 及び 3-(メチルアミノメチル) ピリジン 0.61g をジメチルホルムアミド 5mL に溶解し、氷冷撹拌下にジエチルリン酸シアニド 0.90mL、トリエチルアミン 0.75mL を順次加え、同温下 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) で精製し、4-[(E)-2-[N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル] エテニル] フェニルアセタート 1.50g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.07-3.12 (3H, m), 4.72 (2H, s), 6.77-6.91 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.46-7.80 (4H, m), 8.55-8.57 (2H, m)

4-[(E)-2-[N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル] エテニル] フェニルアセタート 1.50g をメタノール 10mL に溶解し、水 1mL 及び水酸化カリウム 0.36g を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に希塩酸を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) で精製し、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド 1.00g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.91-3.13 (3H, m), 4.62-4.85 (2H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.96-7.12 (1H, m), 7.33-7.68 (5H, m), 8.47-8.50 (2H, m), 9.87 (1H, brs)

(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド 1.00g をジメチルホルムアミド 10mL に溶解し、炭酸カリウム 1.25g、クロロ酢酸エチル 0.50mL を加えて 40℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=50:1）で精製後、再結晶し標題化合物 0.92g (52%, 3 steps) を得た。

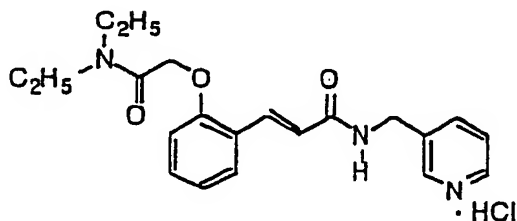
性状：mp 72-74℃（ジクロロメタン-エーテル）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100℃) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.69 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.28-7.36 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60-7.67 (1H, m), 8.43-8.50 (2H, m)

実施例 3 ~ 3 5

実施例 1 又は実施例 2 に準じた方法により以下の化合物を得た。

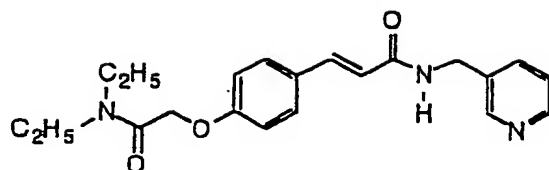
実施例 3



性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.1 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.4 (4H, m), 4.5 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.9 (2H, s), 6.7 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.9-7.3 (3H, m), 7.5 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.8 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.0 (1H, dd, $J=8, 6\text{Hz}$), 8.4 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.8 (2H, m), 8.9 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

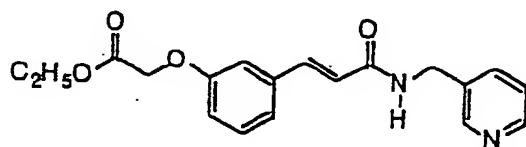
実施例 4



性状：mp 123-127℃ (酢酸エチルーヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.0 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.4 (4H, m), 4.4 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.8 (2H, s), 6.5 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.9 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3-7.5 (2H, m), 7.5 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.7 (1H, m), 8.5 (2H, m), 8.6 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

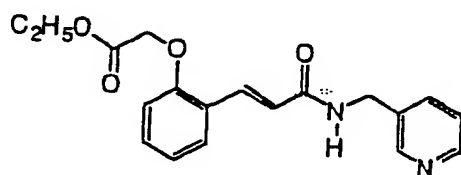
実施例 5



性状：mp 109.5℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.59 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.63 (2H, s), 6.27 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.74-6.91 (1H, m), 6.91-7.04 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.24-7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.66-7.73 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m), 8.56-8.57 (1H, m)

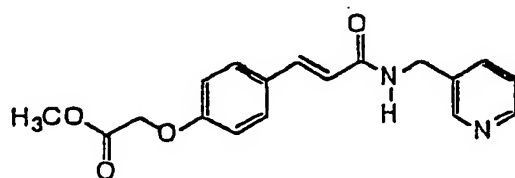
実施例 6



性状：mp 92.7 °C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.16-6.23 (1H, br), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.96-7.04 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 8.51-8.54 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m)

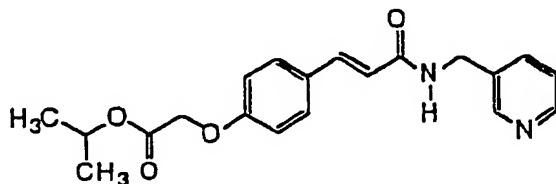
実施例 7



性状：mp 138.7°C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 5.94-6.10 (1H, br), 6.30 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.32 (1H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.66-7.72 (1H, m), 8.52-8.59 (2H, m)

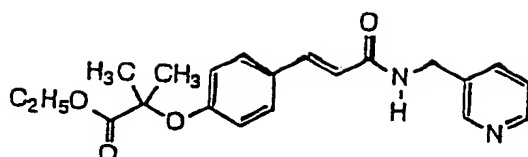
実施例 8



性状：mp 139.9°C (イソプロパノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.58 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.14 (1H, seven, $J=6.3\text{Hz}$), 6.18 (1H, brt), 6.31 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.65-7.72 (1H, m), 8.50-8.57 (2H, m)

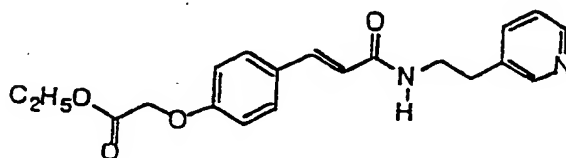
実施例 9



性状：mp 103.2℃ (ジエチルエーテル-ジクロロメタン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.62 (6H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.17-6.24 (1H, br), 6.30 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22-7.29 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.64-7.71 (1H, m), 8.50-8.56 (2H, m)

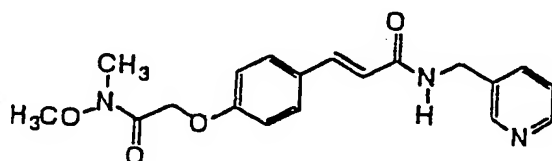
実施例 10



性状：mp 121.6℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.59-3.70 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 5.79 (1H, brt), 6.22 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21-7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54-7.59 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 8.46-8.50 (2H, m)

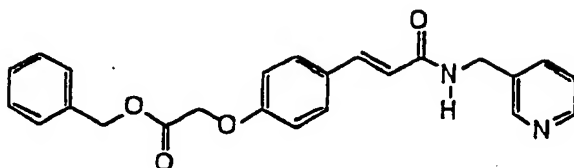
実施例 11



性状：mp 153.3℃ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.83 (2H, s), 6.25-6.31 (1H, m), 6.28 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.65-7.72 (1H, m), 8.50-8.56 (2H, m)

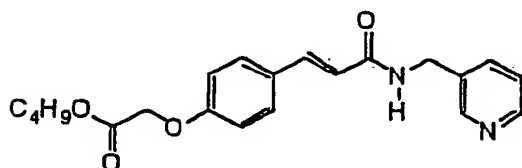
実施例 1 2



性状：mp 115.2℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.08 (1H, brt), 6.29 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23-7.39 (6H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.65-7.72 (1H, m), 8.51-8.57 (2H, m)

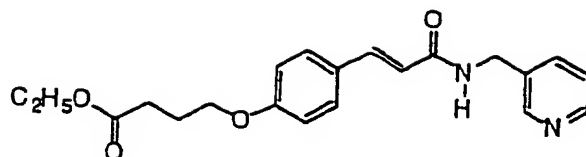
実施例 1 3



性状：mp 81℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25-1.44 (2H, m), 1.56-1.71 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.58 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.15 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.65-7.72 (1H, m), 8.51-8.56 (2H, m)

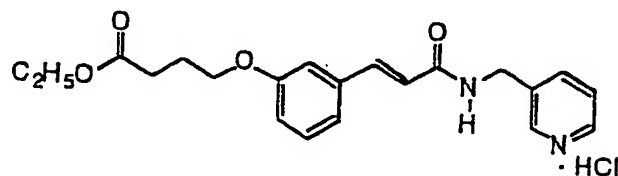
実施例 1 4



性状：mp 123.1℃ (ジクロロメタン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.04-2.19 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.99 (1H, brt), 6.28 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.23-7.31 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.66-7.80 (1H, m), 8.52-8.57 (2H, m)

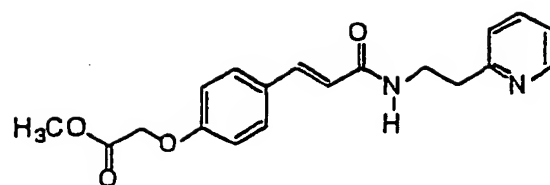
実施例 1 5



性状：mp 140.2℃ (エタノール-ジエチルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.90-2.05 (2H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 3.99-4.13 (4H, m), 4.58 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.92-6.98 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.93-8.01 (1H, m), 8.38-8.43 (1H, m), 8.77-8.83 (2H, m), 8.96 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$)

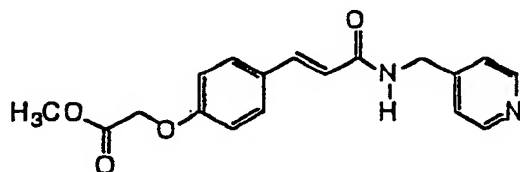
実施例 1 6



性状：mp 117.2℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.75-3.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.55-6.74 (1H, br), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12-7.22 (2H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.62-7.68 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m)

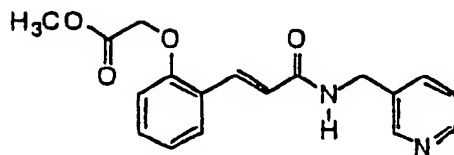
実施例 17



性状：mp 143.3℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.21 (1H, brt, $J=6.0\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.24 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 8.53-8.57 (2H, m)

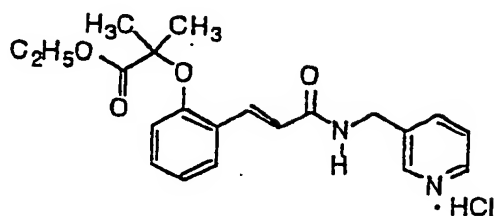
実施例 18



性状：mp 113-116℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.70 (2H, s), 6.21 (1H, brt), 6.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.5, 6.8$ Hz), 7.23-7.34 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

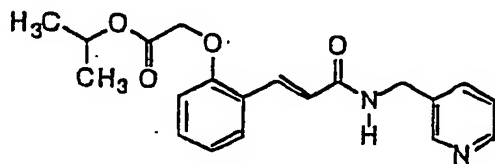
実施例 19



性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.58 (6H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.60 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.70-6.81 (2H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=8.0, 5.6$ Hz), 8.48 (1H, brd, $J=8.0$ Hz), 8.83 (1H, brd, $J=5.6$ Hz), 8.87 (1H, brs), 9.14 (1H, brt, $J=5.8$ Hz)

実施例 20

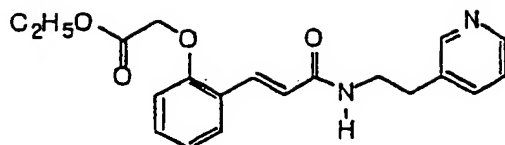


性状：mp 150-151.7℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 4.59 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.64 (2H, s), 5.12 (1H, sept, $J=6.3$ Hz), 6.36 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.02 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.51 (1H, dd,

$J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

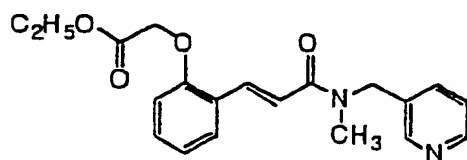
実施例 2 1



性状 : mp $98.0-99.0^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチルーヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), $3.60-3.70$ (2H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), $5.90-5.96$ (1H, m), $6.76-6.80$ (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), $6.96-7.03$ (1H, m), $7.22-7.33$ (2H, m), $7.44-7.48$ (1H, m), $7.55-7.61$ (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), $8.47-8.49$ (2H, m)

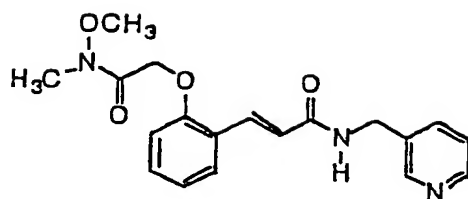
実施例 2 2



性状 : 油状

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : $1.16-1.24$ (3H, m), $2.81-2.96$ (3H, m), $4.11-4.23$ (2H, m), $4.52-4.70$ (2H, m), $4.72-4.81$ (2H, m), $6.90-7.03$ (2H, m), $7.25-7.36$ (3H, m), $7.61-7.66$ (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), $8.45-8.51$ (2H, m)

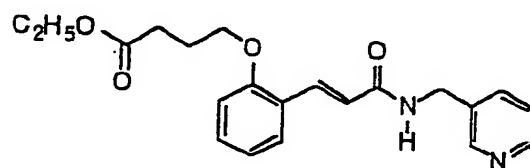
実施例 2 3



性状：mp 146.8-147.8℃ (酢酸エチル-クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.21 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.85 (2H, s), 6.65-6.71 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.91-6.99 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.20-7.31 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.47-8.54 (2H, m)

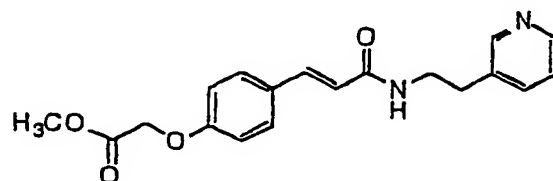
実施例 2 4



性状：mp 106.1-108.0℃ (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.13-2.26 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.96-4.10 (4H, m), 4.60 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.80-6.98 (3H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J=4.8, 1.4$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

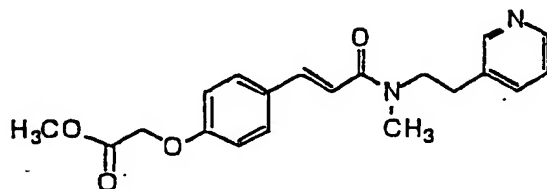
実施例 2 5



性状：mp 137-140℃（酢酸エチルーヘキサン）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.60-3.70 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.67-5.73 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22-7.28 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54-7.58 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 8.48 (2H, br s)

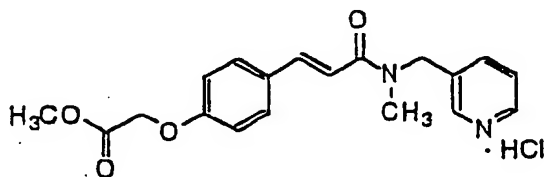
実施例 2 6



性状：mp 106.1-107.5℃（酢酸エチルーヘキサン）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100℃) δ : 2.84-2.92 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=7.7$, 4.7Hz), 7.35 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.60-7.66 (1H, m), 8.38 (1H, dd, $J=4.7$, 1.3Hz), 8.46 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

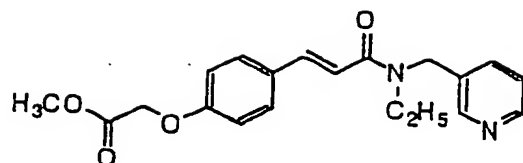
実施例 2 7



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100℃) δ : 3.10 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.66-4.78 (4H, m), 6.91-7.05 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=7.9$, 5.4Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.63-8.66 (2H, m)

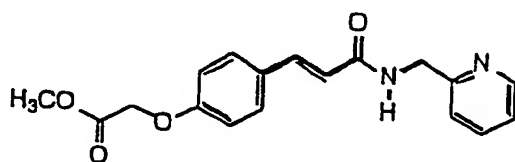
実施例 2 8



性状：mp 99.3-100.3 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.11 (3H, t, J=7.1Hz), 3.49 (2H, q, J=7.1Hz), 3.71 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.92-7.00 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 7.46-7.59 (3H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.51 (1H, d, J=1.9Hz)

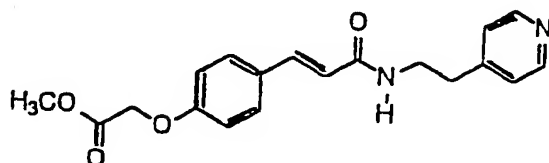
実施例 29



性状：mp 137-139°C (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.81 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.70 (2H, d, J=5.0Hz), 6.42 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H, brt), 7.18-7.25 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.63-7.73 (1H, m), 8.54-8.57 (2H, m)

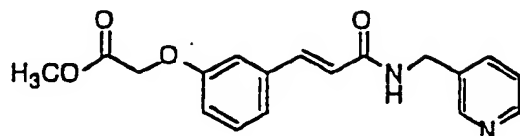
実施例 30



性状：mp 162-163°C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.61-3.72 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.94 (1H, brt), 6.24 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 8.50 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

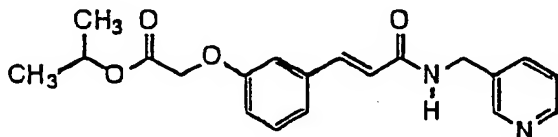
実施例 3 1



性状: mp 127°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.08 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.90 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, m), 8.53-8.59 (2H, m)

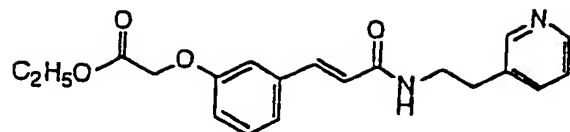
実施例 3 2



性状: mp 104°C (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.21 (6H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.78 (2H, s), 4.99 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, m), 8.45-8.53 (2H, m), 8.69 (1H, m)

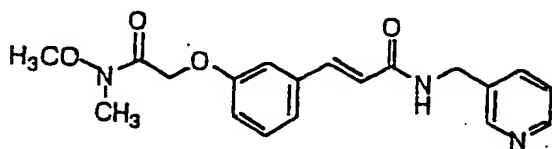
実施例 3 3



性状：mp 93-94℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.45 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.82 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.94 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.67 (1H, m), 8.20 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.41-8.46 (2H, m)

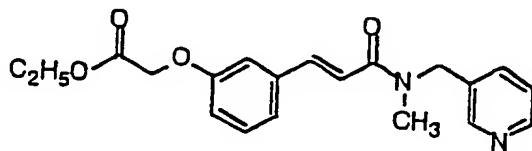
実施例 3 4



性状：アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.23 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.57 (2H, d, J= 5.9 Hz), 4.82 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.57 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.91 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.68 (1H, m), 8.50-8.56 (2H, m)

実施例 3 5



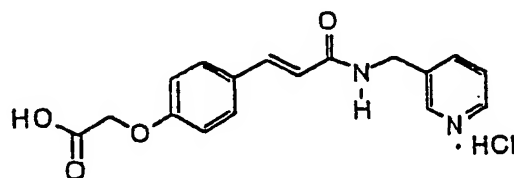
性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.05 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.93 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.22-7.36 (4H, m), 7.48 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.64 (1H, m), 8.45-8.51 (2H, m)

実施例 36 ~ 37

実施例 7 及び 18 で得られた化合物を酸加水分解することにより以下の化合物を得た。

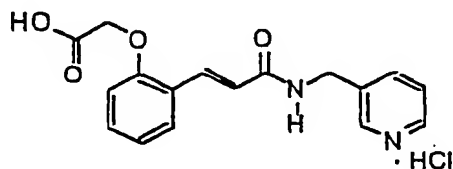
実施例 36



性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.57 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.0, 5.6\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.79-8.83 (2H, m), 8.92 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$)

実施例 37



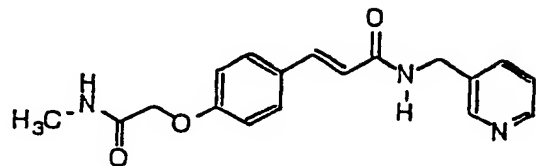
性状：mp $172-176^\circ\text{C}$ (水-アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.57 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.81 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.94-7.05 (2H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.57 (1H, dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J=8.0, 5.5\text{Hz}$), 8.39 (1H,

brd, $J=8.0\text{Hz}$), 8.79 (1H, brd, $J=5.5\text{Hz}$), 8.82 (1H, brs), 9.02 (1H, brt, $J=5.8\text{Hz}$)

実施例 3 8

(E)-3-[4-[(メチルカルバモイル) メトキシ] フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミドの合成



実施例 7 で得られた [4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル) カルバモイル] エテニル] フェノキシ] 酢酸メチル 0.41g (1.2 mmol) をメタノール 12 mL に溶解し、40% メチルアミンメタノール溶液 1.0 mL を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を再結晶し標題化合物 0.31g (78%) を得た。

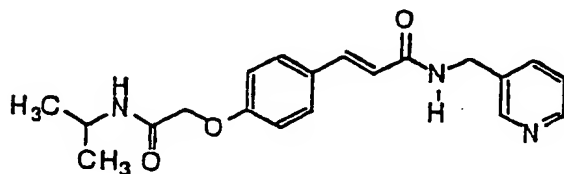
性状: mp 171-172°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.65 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.41 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, br), 8.46 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$)

実施例 3 9 ~ 6 2

実施例 3 6 に準じた方法により以下の化合物を得た。

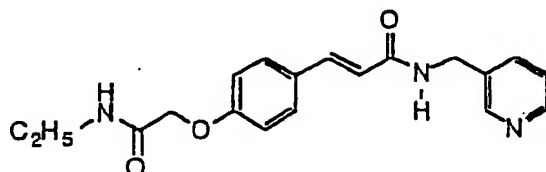
実施例 3 9



性状: mp 168-169°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82-4.05 (1H, m), 4.42 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.48 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.66-7.72 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.46 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

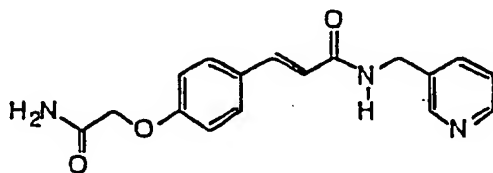
実施例 40



性状 : mp 151-153°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.09-3.22 (2H, m), 4.42 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.13 (1H, br), 8.46 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.63 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

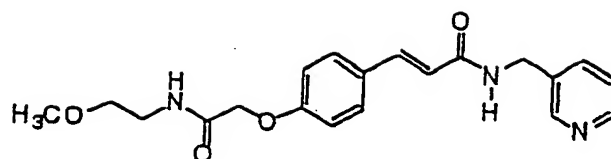
実施例 41



性状 : 固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.41 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.47 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33-7.56 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66-7.73 (1H, m), 8.44-8.49 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m), 8.62 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$)

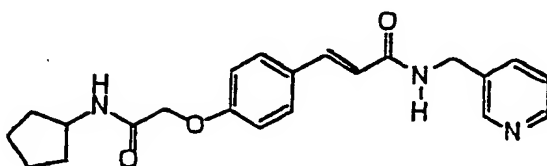
実施例 4 2



性状：mp 150.7℃ (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.34 (3H, s), 3.44-3.59 (4H, m), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.16 (1H, brt), 6.33 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.87-6.94 (1H, br), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.66-7.73 (1H, m), 8.51-8.58 (2H, m)

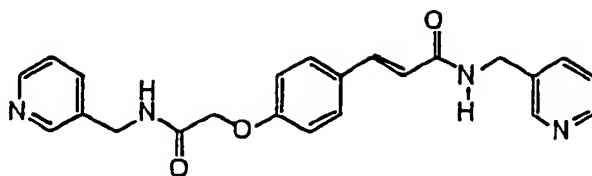
実施例 4 3



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.67 (6H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.09 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.36-6.45 (1H, br), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.67-7.73 (1H, m), 8.52-8.59 (2H, m)

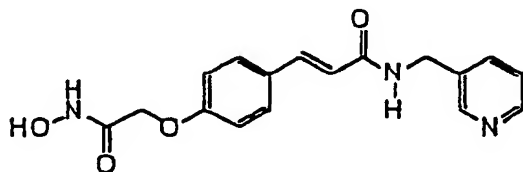
実施例 4 4



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.37 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.42 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61-7.73 (2H, m), 8.43-8.53 (4H m), 8.62 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$), 8.75 (1H, brt, $J=6.1\text{Hz}$)

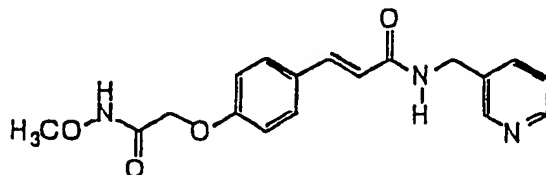
実施例 4 5



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.41 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32-7.38 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67-7.71 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m), 8.60 (1H, brt, $J=5.8\text{Hz}$), 8.99 (1H, s), 10.85 (1H, s)

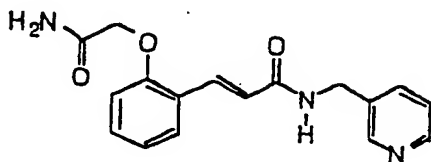
実施例 4 6



性状：mp 144.2℃ (アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, brt, $J=5.6\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.66-7.72 (1H, m), 8.52-8.58 (2H, m), 9.11 (1H, brs)

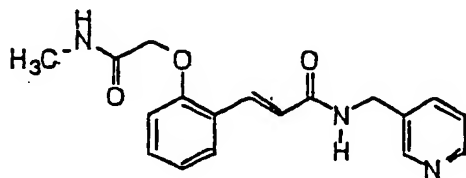
実施例 4 7



性状 : mp 206-209℃ (水-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.43 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.30-7.58 (5H, m), 7.70 (1H, brd, $J=7.9\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.53 (1H, br s), 8.68 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

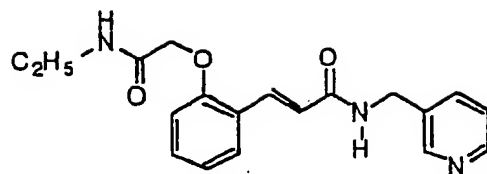
実施例 4 8



性状 : mp 146-150℃ (メタノール-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 4.58 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.66-6.71 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23-7.37 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.69 (1H, brd, $J=7.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 8.48-8.50 (1H, m), 8.55 (1H, brs)

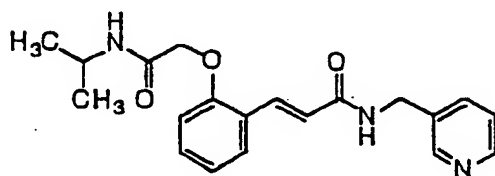
実施例 4 9



性状：mp 156.6-157.5℃（酢酸エチル-ジクロロメタン）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.26-3.40 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.71-6.76 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.94-7.01 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

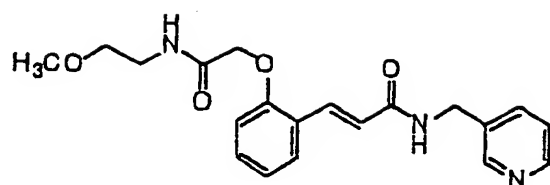
実施例 50



性状：mp 175-177℃（酢酸エチル-ジクロロメタン）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dsept, $J=7.9\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 4.59 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.34-6.39 (1H, m), 6.50-6.58 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.23-7.37 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 8.49-8.52 (1H, m), 8.55-8.56 (1H, m)

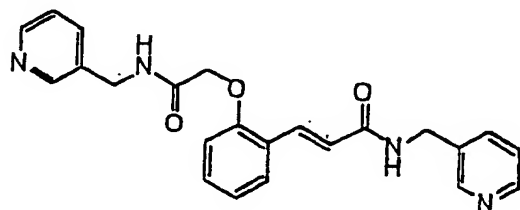
実施例 51



性状：mp 147-149℃ (酢酸エチル-ジクロロメタン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.25 (3H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 4.55 (2H, s), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.84-7.07 (4H, m), 7.23-7.38 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.67-7.74 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 8.50-8.54 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m)

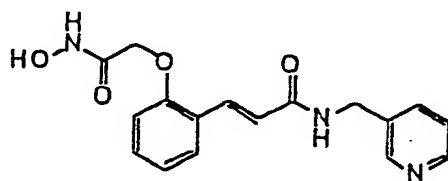
実施例 5 2



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.47-6.52 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.19-7.37 (4H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 8.44-8.53 (4H, m)

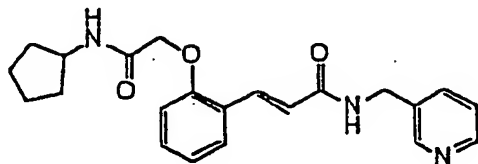
実施例 5 3



性状：mp 161-170℃ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.42 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.54 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.94-7.05 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.45-8.49 (1H, m), 8.52-8.54 (1H, m), 8.64-8.70 (1H, br), 9.05 (1H, brs), 10.89 (1H, brs)

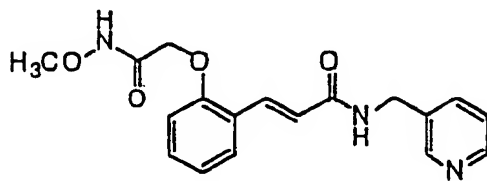
実施例 5 4



性状 : mp 171.7-175.5 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチルークロロホルム-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30-1.90 (8H, m), 3.97-4.14 (1H, m), 4.42 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.29-7.40 (2H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, brd), 8.45-8.49 (1H, m), 8.52-8.54 (1H, m), 8.67 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$)

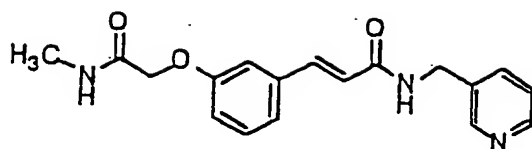
実施例 5 5



性状 : mp 171.0-173.8 $^{\circ}\text{C}$ (メタノール-クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.63 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.93-7.06 (2H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 8.45-8.48 (1H, m), 8.53 (1H, brs), 8.65 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$)

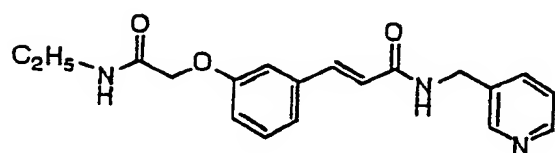
実施例 5 6



性状：mp 172℃ (ジクロロメタン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.66 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, brs), 8.45-8.53 (2H, m), 8.70 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

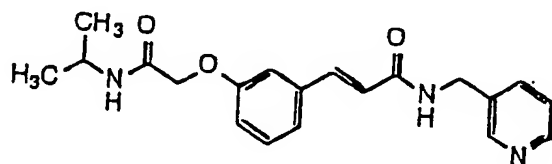
実施例 5 7



性状：mp 152-154℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.16 (2H, m), 4.43 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.67-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.45-8.53 (2H, m), 8.71 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

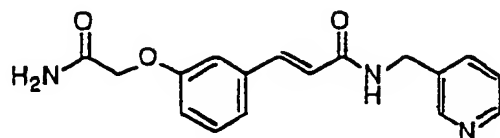
実施例 5 8



性状：mp 133-134℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.09 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, m), 4.42 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.47 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.97 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 7.89 (1H, brd, $-J=8.0\text{Hz}$), 8.45-8.53 (2H, m), 8.69 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

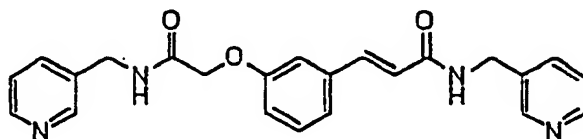
実施例 5 9



性状 : mp 180-181°C (酢酸エチルーメタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.42 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.46 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30-7.54 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.90 (1H, m)

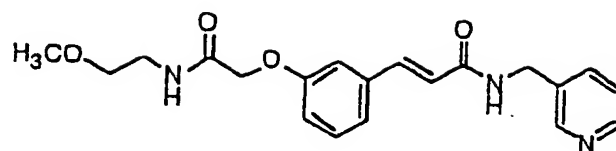
実施例 6 0



性状 : mp 127-130°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.37 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.61-7.72 (2H, m), 8.41-8.54 (4H, m), 8.71-8.73 (2H, m)

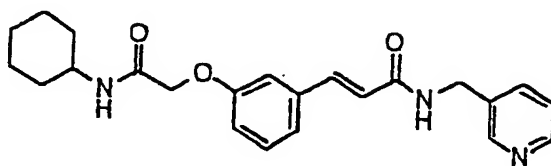
実施例 6 1



性状：mp 112℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.23 (3H, s), 3.28-3.40 (4H, m), 4.43 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.47 (1H, m), 8.53 (1H, m), 8.71 (1H, m)

実施例 6 2

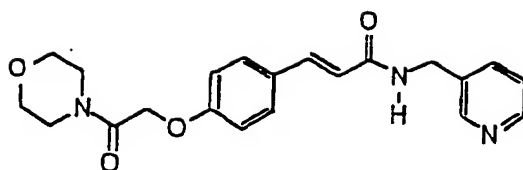


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.09-1.48 (5H, m), 1.59-1.71 (3H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.32-6.40 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 8.51-8.59 (2H, m)

実施例 6 3

(E)-3-[4-[(モルホリノカルボニル)メトキシ]フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミドの合成



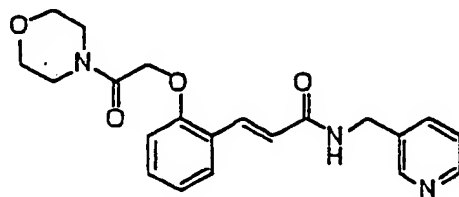
実施例 3 6 で得られた [4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル) カルバモイル] エチニル] フェノキシ] 酢酸・塩酸塩 697mg 及びモルホリン (0.20mL) をジメチルホルムアミド 6mL に溶解し、氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 0.36mL、トリエチルアミン 0.60mL を順次加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=15:1) で精製後、再結晶し標題化合物 65mg (8%) を得た。

性状：mp 213.6℃ (アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.40-3.70 (8H, m), 4.41 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32-7.37 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.65-7.73 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m), 8.60 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

実施例 6 4

実施例 6 3 に準じた方法により以下の化合物を得た。



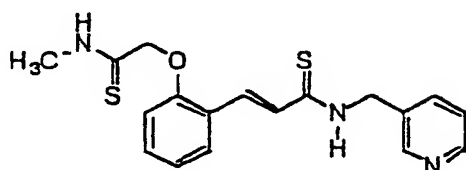
性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.55-3.68 (8H, m), 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.74 (2H, s), 6.61-6.68 (1H, br), 6.73 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.89-7.02 (2H, m), 7.15-7.34 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$),

8.50-8.55 (2H, m)

実施例 6 5

(E)-3-[2-[N-(メチル) チオカルバモイル] メトキシ] フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸チオアミドの合成



実施例 4 8 で得られた (E)-3-[2-[(メチルカルバモイル) メトキシ] フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペン酸アミド 650mg、ローソン試薬 849mg 及びキシレン (4ml)/クロロホルム (4ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去後、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：ヘキサン：メタノール=50:10:1) で精製後、再結晶し標題化合物 237mg (33%) を得た。

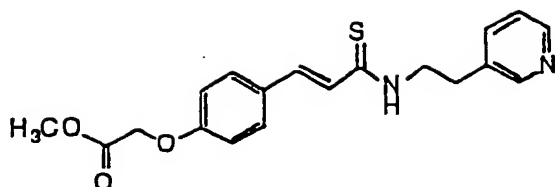
性状：mp 193-195℃ (クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.02 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.94 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 4.95 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7.5$), 7.16 (1H, d, 15.6Hz), 7.31-7.43 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.11 (1H, d, 15.6Hz), 8.50 (1H, dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 9.95-10.15 (1H, br), 10.53 (1H, brt)

実施例 6 6 ~ 7 1

実施例 6 5 に準じた方法により以下の化合物を得た。

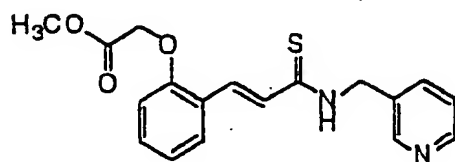
実施例 6 6



性状：mp 182.1-184.0℃（酢酸エチルーヘキサン）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.98 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 3.85-3.93 (2H, m), 4.86 (2H, s), 6.95 (1H, d, 15.5Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.38 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, 15.5Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.42-8.46 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 10.09-10.30 (1H, br)

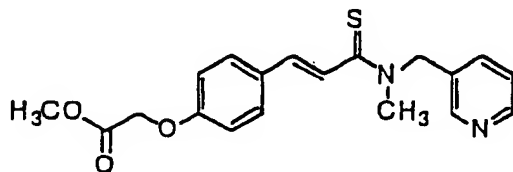
実施例 6 7



性状：mp 127-132℃（酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.07 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.96-7.05 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, d, 15.5Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, br), 8.01 (1H, d, 15.5Hz), 8.53-8.57 (1H, m), 8.62 (1H, brs)

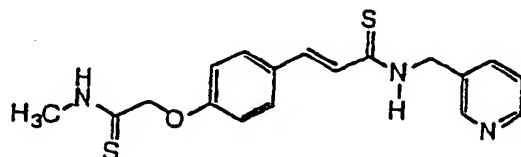
実施例 6 8



性状：mp 117.1-119.0℃（酢酸エチルーヘキサン）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.93 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.25-5.35 (2H, br), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.33-7.38 (1H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60-7.70 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 8.46-8.50 (1H, m), 8.54 (1H, brs)

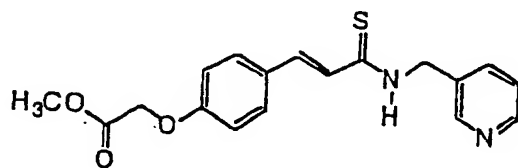
实施例 6 9



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.05 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.53-7.59 (1H, br), 7.71-7.79 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 8.11-8.47 (1H, br), 8.55-8.61 (2H, m)

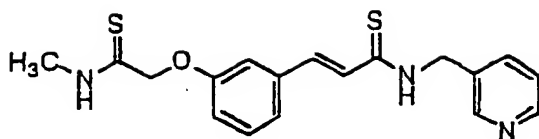
实施例 7 0



性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.05 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27-7.34 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57-7.63 (1H, br), 7.72-7.79 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 8.54-8.61 (2H, m)

实施例 7 1



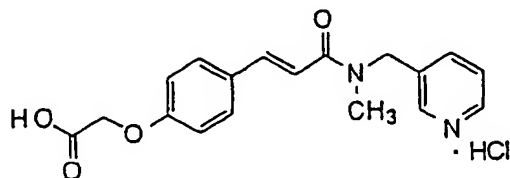
性状：mp 178-180℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.05 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 4.91 (2H, s), 4.92 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.21-7.43 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.75 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.59 (1H, m), 10.1 (1H, brs), 10.6 (1H, m)

実施例 7 2 及び 7 3

実施例 2 7 及び 1 6 で得られた化合物を加水分解することにより、それぞれ以下の実施例 7 2 及び 7 3 の化合物を得た。

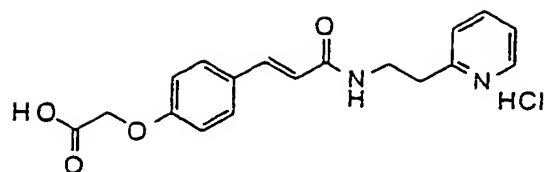
実施例 7 2



性状：mp 150℃ (dec.) (アセトン-水)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100℃) δ : 3.12 (3H, s), 4.67 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75-7.83 (1H, m), 8.15-8.20 (1H, m), 8.65-8.70 (2H, m)

実施例 7 3

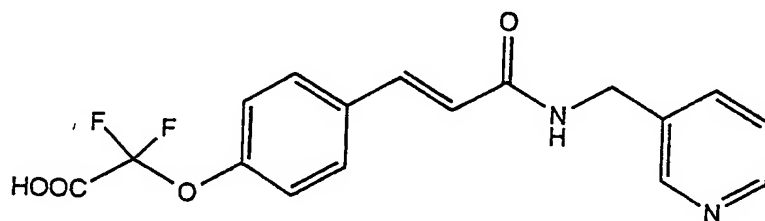


性状：mp 107°C (dec.) (水-アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.26 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.65 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.97 (2H, m), 8.49 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$)

実施例 7 4

実施例 1 及び 3 6 に準じた方法により以下の化合物を得た。

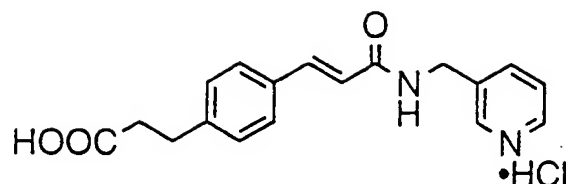


性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.46 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.48-7.55 (1H, m), 8.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.85-7.89 (1H, m), 8.55 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.9Hz), 8.60 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.76 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$).

実施例 7 5

3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸塩酸塩の合成



4-ホルミルケイ皮酸10.0g、硫酸ジメチル5.9mL及び炭酸カリウム11.8gのジメチルホルムアミド100mL懸濁液を室温で17時間攪拌した。反応液より無機塩類を濾別し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去し、減圧乾燥することで4-ホルミルケイ皮酸メチル9.78g (91%) を淡黄色固体として得た。

4-ホルミルケイ皮酸メチル3.23g及び10%パラジウム-炭素323mgの酢酸エチル30mL懸濁液を水素雰囲気下、室温で水素760mLが消費されるまで攪拌した。パラジウム-炭素をセライト上で濾別し、溶媒を留去し、減圧乾燥することで得た無色固体3.29gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:1)で精製し、4-ヒドロキシメチルヒドロケイ皮酸メチル2.42g (73%) 及び4-ホルミルヒドロケイ皮酸メチル638mg (20%) を無色固体としてそれぞれ得た。

4-ヒドロキシメチルヒドロケイ皮酸メチル2.34g及び二酸化マンガン21.0gのジクロロメタン40mL懸濁液を室温で17時間攪拌した。二酸化マンガン进行セライト上で濾別し、溶媒を留去し、減圧乾燥することで、4-ホルミルヒドロケイ皮酸メチル2.11g (91%) を無色固体として得た。

4-ホルミルヒドロケイ皮酸メチル2.30g、マロン酸2.50g及びピペリジン0.1mLのピリジン12mL溶液を100℃で2時間、引き続き140℃で2時間攪拌した。反応液に氷水100mLを加え、0.5mol/L塩酸210mLを滴下することで析出した固体をろ取り、水で洗浄後、加熱減圧乾燥することにより4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]ケイ皮酸2.38g (84%) を無色固体として得た。

4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]ケイ皮酸2.38g、塩化チオニル0.82mL及びジメチルホルムアミド2滴のジクロロメタン50mL溶液を30分間加熱還流した。ジクロ

ロメタン及び低沸点成分を留去し、減圧乾燥することで得られる固体を酢酸エチル20mLで溶解し、3-ピコリルアミン1.10gの酢酸エチル20mL溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、水層を酢酸エチル40mLで抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去することで得られた粗結晶3.23gを酢酸エチルで再結晶することで3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸メチル2.82g (86%)を無色板状晶として得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 4.57 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.37-6.45 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22-7.29 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.66-7.71 (1H, m), 8.50-8.55 (2H, m).

3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸メチル 2.27gの含水メタノール溶液に炭酸カリウム1.93gを加え、100℃で30分間攪拌した。反応混合物に水70mLを加え、氷冷下、0.2mol/L硫酸70mLを加え、析出した固体をろ取し、100℃で減圧乾燥することで3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸2.16g (100%)を無色固体として得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.46 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.66-7.73 (1H, m), 8.47 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.8Hz), 8.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.68 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$).

3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸1.55gを0.1mol/L塩酸50mLに溶解した。水を留去した後、トルエンで共沸し、100℃で減圧乾燥することで目的とする3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸塩酸塩1.53g (88%)を淡黄色固体として

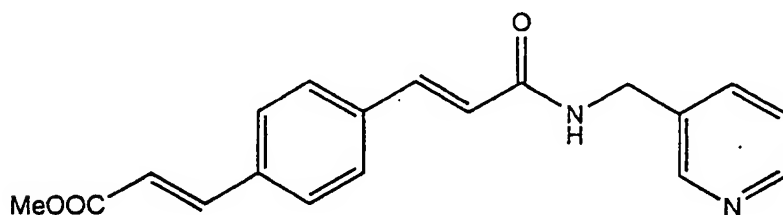
得た。

性状：mp 212℃（アセトン－水）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 8.0Hz), 8.46-8.50 (1H, m), 8.82-8.87 (2H, m), 9.08 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$).

実施例 7 6

実施例 7 5 に準じた方法により以下の化合物を得た。

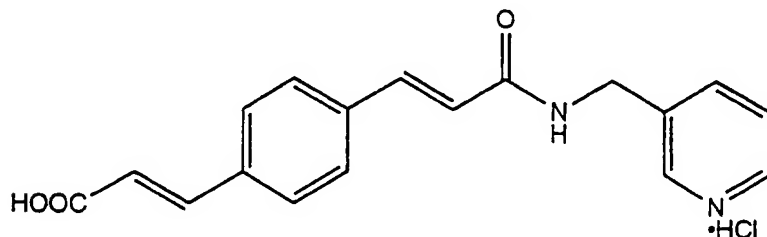


性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.61 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.02-6.37 (1H, m), 6.46 (2H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.25-7.31 (1H, m), 7.51 (4H, s), 7.59-7.72 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.54 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 5Hz), 8.58 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

実施例 7 7

実施例 7 5 に準じた方法により以下の化合物を得た。



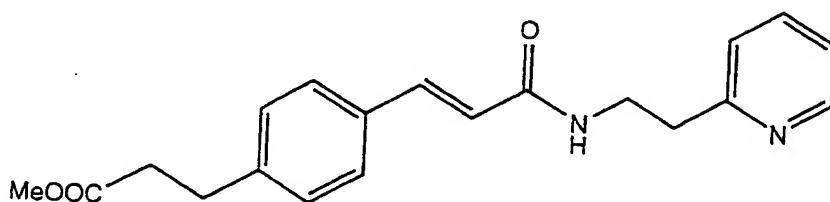
性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.59 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.47-7.76 (6H, m), 7.97 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 7.9Hz).

7.39-7.43 (1H, m), 8.78-8.83 (2H, m), 9.02 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

実施例 7 8

実施例 7 5 に準じた方法により以下の化合物を得た。

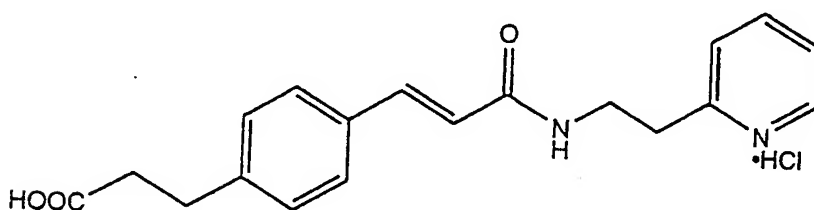


性状: mp. 117-118°C (酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 3.76-3.85 (2H, m), 6.35 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, br), 7.14-7.21 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.59-7.67 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m).

実施例 7 9

実施例 7 5 に準じた方法により以下の化合物を得た。

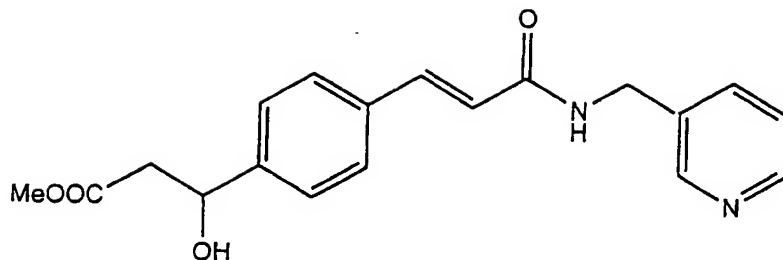


性状: mp. 185-186°C (アセトン-水)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.58-3.67 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.79-7.88 (2H, m), 8.30-8.43 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

実施例 8 0

3-ヒドロキシ-3-[4-[2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]プロピオン酸メチルの合成



4-ホルミルケイ皮酸 1.76 g、p-メトキシベンジルクロリド 1.63 mL 及び炭酸カリウム 2.76g のジメチルホルムアミド 20mL懸濁液を80℃で7時間攪拌した。反応液を冷却後、混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、水で洗浄した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別して除き、溶媒を減圧下にて留去後、乾燥することで目的とする4-ホルミルケイ皮酸p-アニシルが淡黄色固体として得られた 2.96 g (100 %)。

次に、4-ホルミルケイ皮酸p-アニシル 296 mgとブromo酢酸メチル 0.14 mLをベンゼン 4 mLに溶解した後、亜鉛末 95 mgを加え懸濁液とし、アルゴン気流下、5 時間加熱した。反応液を冷却後、混合物に10 % 硫酸を加え、エーテルで抽出し、5 % 硫酸で洗浄した。有機層を 10 % 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別して除き、溶媒を減圧下にて留去後、乾燥することで目的とする4-[1-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)エチル] ケイ皮酸p-アニシルを淡黄色液体として 51 mg (14 %) 得た。

次に、4-[1-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)エチル] ケイ皮酸p-アニシル 44 mgをアニソール0.1 mL に溶解し、氷冷下 30 分間トリフルオロ酢酸 0.1 mL で処理することにより 4-[1-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)エチル] ケイ皮酸を白色固体として 27 mg (91 %) 得た。

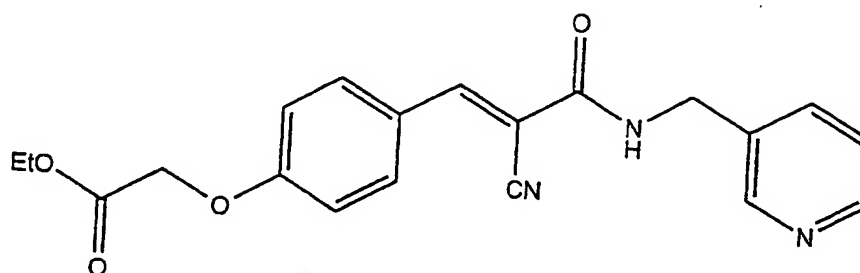
最後に、4-[1-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)エチル] ケイ皮酸 82 mgを3-(アミノメチル)ピリジン37 μ L及びジメチルホルムアミド 1 mL に溶解し、氷冷下 1 時間シアノリン酸ジエチル 55 μ L とトリエチルアミン 50 μ Lで処理することにより目的とする3-ヒドロキシ-3-[4-[2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エチニル]フェニル]プロピオン酸メチルをアモルファスとして 17 mg (15 %) 得た。

性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72-2.76 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.02-4.14 (1H, m), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.15 (1H, dd, $J=5.6$ and 7.1Hz), 6.07 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.26-7.32 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.67-7.71 (1H, m), 8.52-8.58 (2H, m).

実施例 8 1

[4-[2-シアノ-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチルの合成



(4-ホルミルフェノキシ)酢酸エチル 1.25g、2-シアノ-N-(3-ピリジルメチル)アセトアミド 875mg 及びピペリジン5滴の乾燥ジオキサン溶液をアルゴン雰囲気下で3日間還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去することで得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製することで粗結晶1.67gを得た。このものをヘキサン/酢酸エチルで再結晶することで標題化合物 1.53g (83%) を淡黄色針状晶として得た。

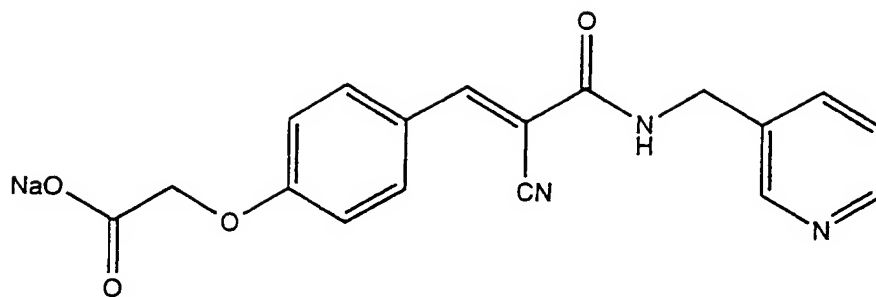
性状: mp 139-140°C (ヘキサン/酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.64 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.70 (2H, s), 6.88 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.73-7.77 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.29 (1H, s), 8.57 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1.2Hz), 8.65 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$).

実施例 8 2

[4-[2-シアノ-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸

ナトリウムの合成



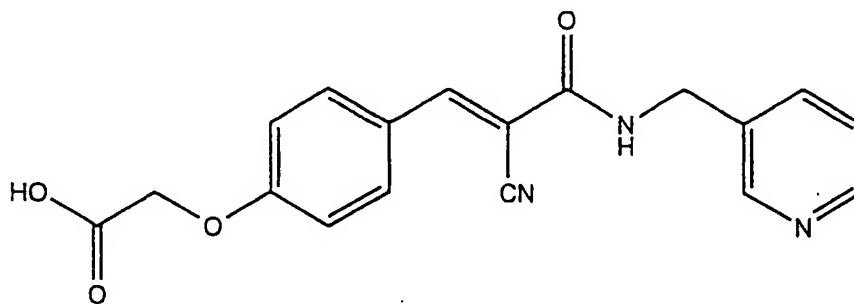
[4-[2-シアノ-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチル 730mgのメタノール30mL溶液に0.2mol/L水酸化ナトリウム水溶液10mLを加え、室温で18時間攪拌した。メタノールを留去し、水100mLを加え、酢酸エチル30mLで未反応原料を抽出除去した。水層を固体が析出するまで濃縮し、析出した固体を一部ろ取し、得られた固体を五酸化ニリン上で加熱減圧乾燥することで、標題化合物 156mg (22%)を淡黄色固体として得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.30 (2H, s), 4.36-4.56 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.70-7.82 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.46 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.15-9.44 (1H, m).

実施例 8 3

[4-[2-シアノ-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸の合成



実施例 8 2 のろ液と残りの固体を水 100mL/メタノール 100mLで溶解し、

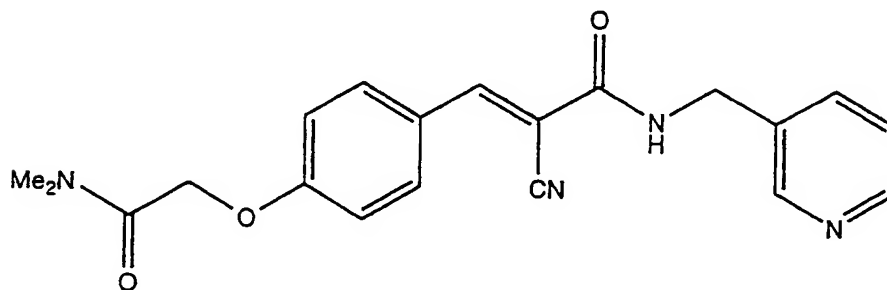
0.1mol/L 塩酸20mLで中和し、メタノールを留去し、酢酸エチルで不純物を抽出洗浄した。水層より不溶成分を濾別し、約50mLまで濃縮し、一晚放置した。析出した固体をろ取し、少量のアセトンで洗浄し、加熱減圧乾燥することにより標題化合物 102mg (19%) を淡黄色固体として得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.52 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.83 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 5.2Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.09-8.23 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 9.31 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

実施例 8 4

実施例 8 1 に準じた方法により以下の化合物を得た。

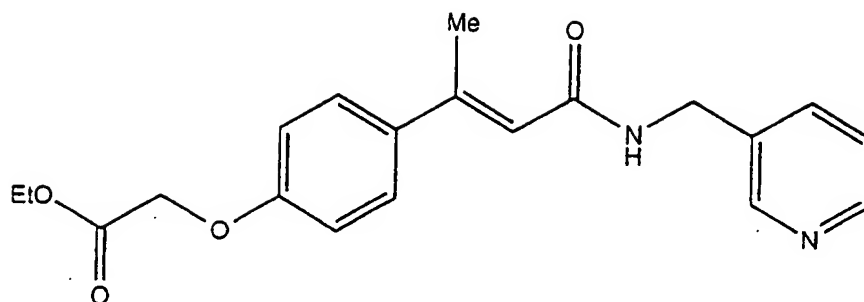


性状：mp 179-182℃ (メタノール/酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.97 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.01-7.77 (1H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.56 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.00 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$).

実施例 8 5

[4-[(E)-1-メチル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチルの合成



4'-ヒドロキシアセトフェノン5.44g及びジイソプロピルエチルアミン10mLのジメチルホルムアミド40mL溶液に室温でクロロメチルメチルエーテル4 mLを滴下し、室温で3時間攪拌した。2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:1）で精製することにより4'-(メトキシメトキシ)アセトフェノン 6.73g (93%) を無色油状物として得た。

60%油性水素化ナトリウム1.93gのテトラヒドロフラン40mL懸濁液にジエチルホスホノ酢酸エチル9mLを滴下し、室温で30分攪拌した後、4'-(メトキシメトキシ)アセトフェノン6.70gのテトラヒドロフラン40mL溶液を滴下し、室温で17時間、加熱還流で4日間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）で精製することにより (E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチルを無色油状物として3.91g (42%)、(Z)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチルを無色油状物として425mg (4.6%) それぞれ得た。

(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸エチル3.79gのメタノール溶液に0.76mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを留去し、0.45mol/L塩酸を滴下し、析出した固体をろ取り、水で洗浄後、加熱減圧乾燥することにより (E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸 2.36g (70%) を無色固体として得た。

(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ブテン酸 1.11 g をジメチルホルムアミド 11 mL に溶解し、3-(アミノメチル)ピリジン 0.56 mL、シアノリン酸ジエチル 0.93 mL 及びトリエチルアミン 0.77 mL を加えて、室温下4時間反応させた。反応溶液に酢酸エチルと水 40 mL を加えて抽出し、更に水層より酢酸エチルで再抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を留去した。精製することなく次の反応に用いた。粗生成物量 1.94 g

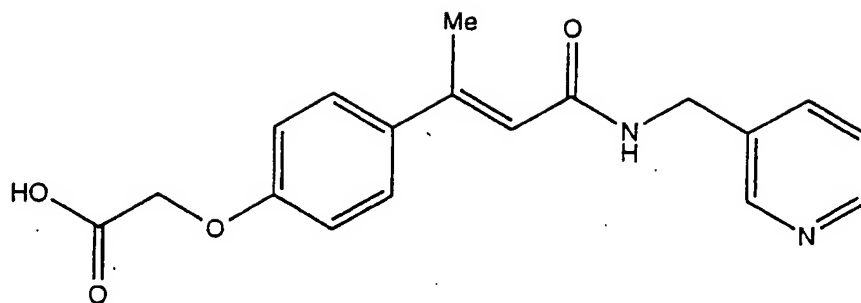
(E)-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-(3-ピリジルメチル)-2-ブテンアミド 1.94 g をメタノール 38 mL に溶解し、濃塩酸 1.9 mL を加えて室温下8時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加えて抽出し、更に水層より酢酸エチルで再抽出した。水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶し、(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-ブテンアミド 1.16 g (96.5%、2工程)を得た。

(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-ブテンアミド 0.54 g をジメチルホルムアミド 22 mL に溶解し、無水炭酸カリウム 0.332 g を加え室温でアルゴン気流下クロロ酢酸エチル 0.26 mL を加えた。5時間反応させ、反応溶液に酢酸エチルと水を加えて抽出し、更に水層より酢酸エチルで再抽出した。酢酸エチル層を合せて水と飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=10:1）で精製し、0.554 g (78.2%)を得た。これを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶することにより [4-[(E)-1-メチル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチル 88 mg (16.2%)を得た。

性状：淡黄色固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.00 (2H, brs), 6.88 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.28 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 8.54 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

実施例 8 6



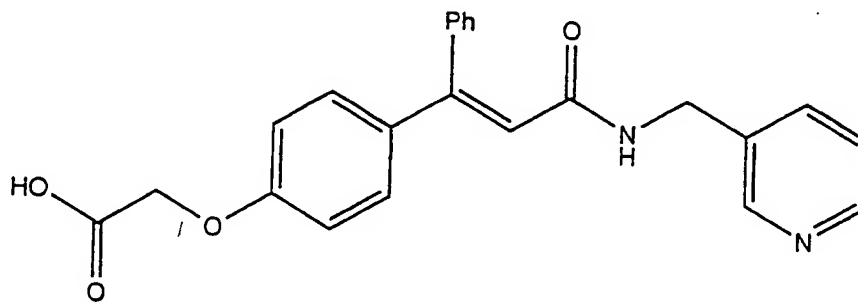
実施例 8 5 で得られた [4-[(E)-1-メチル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチル 0.5 g に無水炭酸カリウム 0.39 g と 50% メタノール水 20 mL を加え 2 時間還流した。氷水で冷却しながら 3 mol / L HCl を加え pH6 とし、析出物を濾別し乾燥したところ [4-[(E)-1-メチル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸が 179.6 mg (39 %) 得られた。

性状：mp 228-229℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.47 (3H, d), 4.37 (2H, d, J=5.8Hz), 4.71 (2H, s), 6.22 (1H, d), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=8.9Hz, J=4.8Hz), 7.85 (2H, m), 13.07 (1H, brs).

実施例 8 7

[4-[1-フェニル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸の合成



4-ヒドロキシベンゾフェノン 2g にジクロロメタン 20mL 及びジイソプロピルア

ミン2.12mLを加えて溶解し、クロロメチルメチルエーテル0.91mLを加えて、室温下16時間撹拌した。反応溶液にジクロロメタンと水を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、油状の4-(メトキシメトキシ)ベンゾフェノンを定量的に得た。収量2.44g。

4-(メトキシメトキシ)ベンゾフェノン 0.485gにプロモ酢酸エチル0.45mL、ベンゼン1.5mL及びトルエン1.5mLを加えて溶解させ、亜鉛3.27gとヨウ素50mgを加えてアルゴン気流下2時間還流した。反応溶液に水を加え、更に濃硫酸を加えてpH1とし、ベンゼンで3回抽出した。抽出液の不溶物を濾過後、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：5）で精製することにより、油状の3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-フェニルプロピオン酸エチルを263mg（収率39.9%）得た。

3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-フェニルプロピオン酸エチル 0.23gをエタノール1mLに溶解し2mol/L水酸化ナトリウム水溶液14mLを加え、室温下16時間撹拌した。濃塩酸を加えてpH1とし、酢酸エチルで3回抽出した。水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、白色固体の3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-フェニルプロピオン酸を202mg（収率95.7%）得た。

3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-フェニルプロピオン酸 0.66gに無水ピリジンを加え、アルゴン気流下氷冷にてオキシ塩化リン1.65mLを加え、室温に戻し4時間撹拌した。酢酸エチルを飽和させた水をゆっくり滴下し、更に水を加え酢酸エチルで3回抽出した。水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、未精製のまま次の反応に用いた。粗生成物をジメチルホルムアミドに溶解し、3-(アミノメチル)ピリジン0.34mL、シアノリン酸ジエチル0.55mL及びトリエチルアミン0.45mLを加え、アルゴン気流下4時間撹拌した。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤

を除去後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1）で精製することにより、油状の生成物を495mg得た。更にそのままメタノール6mLに溶解し濃塩酸0.34mLを加え48時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、白色固体の3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-N-(3-ピリジルメチル)アクリルアミドを106mg（収率14.2%）得た。

3-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-N-(3-ピリジルメチル)アクリルアミド95mgにジメチルホルムアミド2mL、無水炭酸カリウム48mg及びクロロ炭酸エチル0.04mLを加えアルゴン気流下4時間反応させた。酢酸エチルで3回抽出し、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、油状の[4-[1-フェニル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチルを140mg（収率100%）得た。

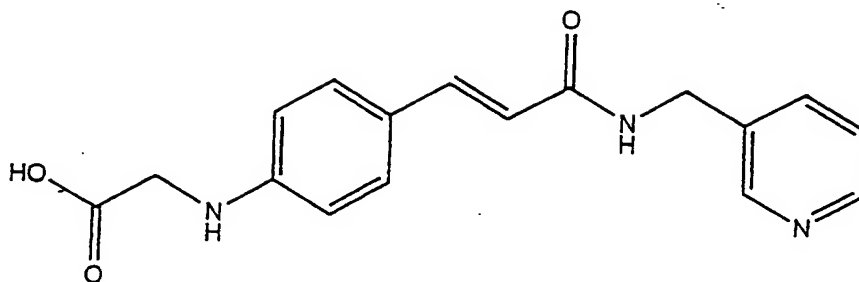
[4-[1-フェニル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸エチル100mgに炭酸カリウム66mgを加え、50%メタノール水10mLを加えて2時間還流した。3 mol/Lの塩酸を加えpH6とし酢酸エチルで抽出した。水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、溶媒を留去し、粗結晶100mgを酢酸エチルで再結晶することで白色固体の[4-[1-フェニル-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェノキシ]酢酸を80mg（収率86.7%）得た。

性状：mp 187-189℃（酢酸エチル）

¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：4.05（2H, s）, 4.22（2H, d, J=5.8Hz）, 6.40（1H, s）, 6.73（2H, d, J=8.8Hz）, 7.06（2H, d, J=8.8Hz）, 7.11（2H, m）, 7.27-7.45（4H, m）, 7.46-7.50（1H, m）, 8.39（1H, d, J=1.7Hz）, 8.41-8.48（1H, m）, 8.53（1H, d, J=9.4Hz）.

実施例 88

[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]アミノ]酢酸の合成



4-アミノケイ皮酸1.88g、トリフルオロ酢酸エチル6.8mL及びトリエチルアミン4.8mLのメタノール20mL溶液を室温で4日間攪拌した後、氷冷下0.3mol/L塩酸を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄し、得られた固体を加熱減圧乾燥することにより、4-(トリフルオロアセチルアミノ)ケイ皮酸を2.81g (94%) 得た。

4-(トリフルオロアセチルアミノ)ケイ皮酸1.30gと3-(アミノメチル)ピリジン540mgのジメチルホルムアミド20mL溶液に氷冷下、シアノリン酸ジエチル0.9mLとトリエチルアミン0.8mLを順次加え、室温で4時間攪拌した。水を加えることで析出した固体をろ取し、水で洗浄し、得られた固体を加熱減圧乾燥することにより、N-(3-ピリジルメチル)-4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]ケイ皮酸アミドを1.61g (92%) 得た。

N-(3-ピリジルメチル)-4-[(トリフルオロアセチル)アミノ]ケイ皮酸1.55gと炭酸カリウム1.84gのジメチルホルムアミド10mL懸濁溶液にプロモ酢酸t-ブチル0.7mLを加え、24時間攪拌した。無機塩類を濾別した後、水を加えることで析出した不溶成分を濾別し、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて分離精製することで[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル](トリフルオロアセチル)アミノ]酢酸 t-ブチルを582mg (30%) 得た。

[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル](トリフルオロアセチル)アミノ]酢酸 t-ブチル580mgの含水メタノール混合溶液に水酸化

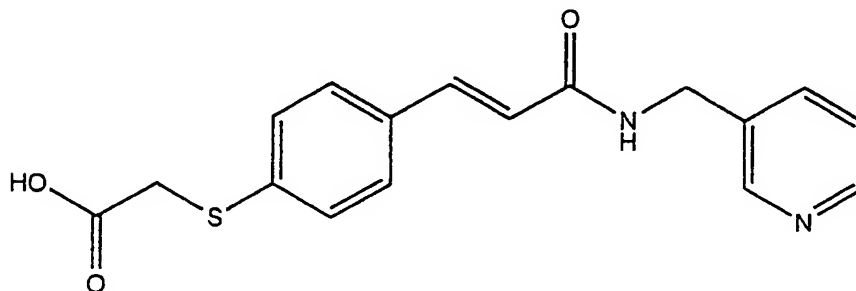
ナトリウム74mgを加え、室温で24時間、60℃で1時間攪拌した。メタノールを留去し、2 mol / L 塩酸 0.4 mLを加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去することで得られた固体をメタノール/酢酸エチルで洗浄し、加熱減圧乾燥することで、目的とする[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]アミノ]酢酸を淡黄色固体として78mg (20%) 得た。

性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.84 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=5.8Hz), 6.36 (1H, d, J=15.7Hz), 6.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.44-8.51 (3H, m).

実施例 8 9

[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]チオ]酢酸の合成



エタノール 38 ml に水酸化カリウム 1.36gを加熱溶解し、放冷後、4-ブロモベンゼンチオール 3.8g を加え、更にシリカゲル 3.8gとプロモ酢酸t-ブチル 2.96 mL を加え、室温で4時間攪拌した。シリカゲルを濾別し濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：20）で精製することにより、[(4-ブロモフェニル)チオ]酢酸 t-ブチル 5.98 g (98.6%) を得た。

[(4-ブロモフェニル)チオ]酢酸 t-ブチル 3.46 g にジイソプロピルエチルアミン 8 mL、トリフェニルホスフィン 0.6 g、アクリル酸エチル 5.2 mL 及びアセトニトリル 35 mLを加えて溶解した。更に、酢酸パラジウム 0.26 g を添加しアルゴン気流下44時間還流した。反応溶液に酢酸エチル加え抽出し、水で洗浄し

た後、更に水層より酢酸エチルで再抽出した。酢酸エチル層を合わせて水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：20）にて精製し、4-[[（t-ブトキシカルボニル）メチル]チオ]ケイ皮酸エチル 2.7 g (73.7%)を得た。

4-[[（t-ブトキシカルボニル）メチル]チオ]ケイ皮酸エチル 389 mg に50%メタノール水 10 mLを加え、炭酸カリウム 167 mgを加え1時間還流した。放冷後、反応溶媒を濃縮し真空乾燥器にて2時間乾燥した。ジメチルホルムアミド 10 mLを加えて懸濁させ、アルゴン気流下、3-（アミノメチル）ピリジン 0.19 mL、シアノリン酸ジエチル 0.31 mL、トリエチルアミン 0.26 mLをこの順番で加えた。室温下3時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え抽出し、更に水層より酢酸エチルで再抽出した。酢酸エチル層を集め、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を濃縮した。残渣にジクロロメタン 10 mLを加えて溶解し、トリフルオロ酢酸 0.71 mLを加えて室温下16時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5：1）にて精製した。更に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=2：1）にて再度精製し、[[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]チオ]酢酸94.6 mg (23.8%、3工程)を得た。

性状：mp 160-161℃（酢酸エチル-ヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=5.8Hz), 6.67 (1H, d, J=15.8Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.66 (2H, m), 8.86 (1H, q, J=5.6Hz).

実施例 90 インターロイキン調節作用

C57BL/6CrSlc雄性マウスの腹腔内に3%ブリューワーチオグリコレート(Brewer tioglycolate)培地を2.0mL注射し、3日間放置した。ハanks液5.0mLで腹腔内からマクロファージを回収し、10%FBS(Fetal Bovine Serum;ウシ胎児血清)含有RPMI 1640培地にて48wellプレートに均等に蒔き、CO₂インキュベータ

内で1時間インキュベートし、マクロファージを壁に接着させた後に、被検化合物を各濃度で添加し48時間インキュベートした。インキュベート後に各wellの上清を採取し、ELISAにてIL-6、IL-10及びIL-12を定量し、それぞれの産生に対する阻害率を求めた。結果を表1に示す。

表 1

実施例 番 号	添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	阻害率 (%)		
		IL-10	IL-12	IL-6
1	1	2.1	32.4	29.3
	5	29.1	39.5	34.5
	10	23.7	64.6	40.4
2	10	27.8	35.0	58.8
	50	51.4	63.8	78.9
	100	50.0	65.4	88.0
7	1	17.9	28.4	13.5
	5	1.3	40.1	31.5
	10	25.4	52.5	32.5
10	10	29.5	30.3	61.2
	50	33.3	27.8	63.5
	100	27.8	35.0	61.6
16	1	49.9	31.4	26.1
	5	50.1	47.4	41.3
	10	34.9	40.3	79.0
29	10	-25.7	37.6	-9.5
30	10	-38.9	71.7	58.8
36	10	-45.8	52.1	53.1
	50	-13.0	82.1	56.7
	100	22.2	64.0	21.7
74	10 $\mu\text{M/L}$	—	51.1	—
75*	10 $\mu\text{M/L}$	—	42.2	—
76	10 $\mu\text{M/L}$	—	50.0	—
78	10 $\mu\text{M/L}$	—	49.2	—
79	10 $\mu\text{M/L}$	—	43.0	—
80	10 $\mu\text{M/L}$	—	52.3	—
81	10 $\mu\text{M/L}$	—	41.0	—
82	10 $\mu\text{M/L}$	—	30.7	—
83	10 $\mu\text{M/L}$	—	40.9	—
84	10 $\mu\text{M/L}$	—	38.9	—
85	10 $\mu\text{M/L}$	—	47.4	—
86	10 $\mu\text{M/L}$	—	48.4	—
88	10 $\mu\text{M/L}$	—	26.4	—
89	10 $\mu\text{M/L}$	—	51.1	—

75* : 3-[4-[(E)-2-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]エテニル]フェニル]
プロピオン酸メチル

実施例91 微小変化型ネフローゼラットにおける尿蛋白抑制作用

ピューロマイシン・アミノヌクレオシド (Puromycin Aminonucleoside, SIGMA

社；以下「PA」と略す。）を6週齢S. D. 系雄性ラットに50 mg/kg 静脈注射することによりネフローゼを惹起した。PA処理後、6日間放置し、その後、被験薬物を2 mg/kg/dayの用量で11日目まで投与した。11日目の尿蛋白排泄量を測定し、抑制率を求めた。結果を表2に示す。

表 2

実施例 番 号	抑制率 (%)
1	41
7	50
10	56
16	42
36	29

実施例92 トロンボキサンA₂ 合成酵素阻害作用

動物は8週齢Sprague-Dawley系雄性ラットを使用した。ペントバルビタールナトリウム麻酔後、ヘパリン処理したシリンジにて腹部大動脈から採血し、1,300 rpmで7分間遠心し、Platelet rich plasma (PRP)を得た。PRPに等量の25 mmol/L トリス塩酸-130 mmol/L 塩化ナトリウム-0.3 mmol/L EDTA緩衝液 (pH 7.4) (A緩衝液)に浮遊させ、4℃、1,500 rpmで5分間遠心した。それを2回繰り返し、最終的に25 mmol/L トリス塩酸-130 mmol/L-0.1%グルコース、0.1%アルブミン (pH 7.4) (B緩衝液)に浮遊させた。

PRPは 5×10^6 個/mm³ になるようにB緩衝液にて調製し、96穴プレートに150 μ L/wellで分注した。各被検物質を終濃度が10 μ mol/Lになるように調製し、50 μ L/wellで添加した。被検物質の添加後すぐに凝集誘導剤IV型コラーゲン (1 mg/mL) 又はアラキドン酸 (50 mmol/L) を5 μ L添加し、10分間インキュベートした。反応停止剤としてEDTA-インドメサシン溶液を20 μ L添加した。上清中のトロンボキサンA₂ (TXA₂) 安定代謝物であるトロンボキサンB₂ (TXB₂) をCayman社のTXB

2 測定キットにて定量した。結果を表 3 に示す。

表 3

実施例 番 号	コラーゲン誘導 TXB ₂ (阻害率；%)	アラキドン酸誘導 TXB ₂ (阻害率；%)
1	3 2	6 7
3 7	2 6	2 6
4 1	1 4	3 6
5 3	4 3	5 6
6 5	1 2	2 3
7 2	4 6	6 1
7 3	4 7	2 3

20%以上の抑制率を示した化合物は陽性と判断した。表 3 に示す被検物質はいずれもコラーゲン又はアラキドン酸による TXA₂ 産生に対して阻害作用を示し、合成酵素阻害効果が推察された。特に 50%以上の強い抑制作用を示したのは実施例 1、5 3 及び 7 2 で得られた化合物であった。

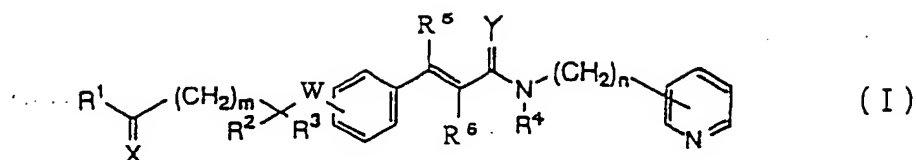
本願明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、免疫調節剤、ネフローゼ症候群予防又は治療剤、循環障害予防又は治療剤、呼吸器疾患予防又は治療剤として有用な新規ケイ皮酸アミド誘導体を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. 次式 (I) :



(式中、 R^1 は水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基、アリールアルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なり、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-4} -アルキル基を表し、 R^4 は水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^6 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、Wは酸素原子、硫黄原子、イミノ基、メチレン基、ヒドロキシメチレン基又はカルボニル基を表し、X及びYは、同一又は異なり、酸素原子又は硫黄原子を表し、mは0～2の整数を表し、nは1～3の整数を表し、また、mが0の場合、基： $-C(R^2)(R^3)-W-$ はビニレン基を表してもよい。)で示されるケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

2. R^1 で表される置換されたアミノ基が、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{3-6} -シクロアルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基及び水酸基から選ばれる1又は2個で置換されたアミノ基、又は環式アミノ基である請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

3. 請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

4. 請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

5. 請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される

塩を有効成分として含有するネフローゼ症候群予防又は治療剤。

6. 請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する循環障害予防又は治療剤。

7. 請求の範囲第1項記載のケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する呼吸器疾患予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/40, A61K31/4406, A61P37/02, 13/12, 9/00, 11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-40, A61K31/00-4406, A61P37/00-02, 13/00-12, 9/00, 11/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5246948, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 September, 1993 (21.09.93) & JP, 5-125048, A & EP, 522606, A2	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 March, 2000 (22.03.00)Date of mailing of the international search report
04 April, 2000 (04.04.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00082

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl.⁷ C07D213/40, A61K31/4406, A61P37/02, 13/12, 9/00, 11/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D213/00-40, A61K31/00-4406, A61P37/00-02, 13/00-12, 9/00, 11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5246948, A (武田薬品工業株式会社) 21. 9月. 1993 (21. 09. 93) &JP, 5-125048, A &EP, 522606, A2	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 03. 00

国際調査報告の発送日

04.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490